

磁気刺激および脳磁図計測による 非侵襲的脳神経機能診断に関する研究

A study of non-invasive diagnosis of the brain and nerve function using
magnetic stimulation and neuromagnetic measurement

研究代表者 東京大学医学部医用電子研究施設教授 上野 照剛
Prof., Institute of Medical Electronics, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Shoogo Ueno

共同研究者 九州大学工学部情報工学科助教授 伊良皆 啓治
Assoc. Prof., Department of Computer Science and Communication Engineering,
Faculty of Engineering, Kyushu University
Keiji Iramina

In recent years, substantial advances in the understanding of the functional organization of the human brain have been made through two techniques in magnetics; magnetic stimulation of the brain and the magnetoencephalography (MEG). The first part of the present study focuses on magnetic stimulation of the brain. The basic idea is to concentrate induced eddy currents locally in the vicinity of a target by a pair of opposing pulsed magnetic fields, which can be produced by a figure-of-eight coil. Using this method, we were able to stimulate the human cortex within a 5-mm resolution. The latter part of the study focuses on the detection and estimation of MEG activities in human subjects by means of a SQUID (superconducting quantum interference device) system. We have measured MEG activities in normal subjects when they were sleep and awake, and we have obtained more accurate information about sources of K-complexes and delta waves than obtained by electrical measurements alone. We have also studied source estimation associated with higher brain function such as P300, cognition and short memory processes.

研究目的

脳の機能的疾患の診断や高次脳機能の局在性を調べるのに、脳機能イメージング装置が望まれている。非侵襲で脳機能を調べる手段として、脳電気現象に伴って頭の周りに生じる磁場、すなわち脳磁図を計測する方法と、頭の外からパルス磁場を与えて、脳を局所的に刺激する磁気刺激法の二つの磁気的アプローチがある。

脳磁図は、 $1\text{pT}(1 \times 10^{-12}\text{T})$ オーダ以下の非常に微弱な磁気信号であるが、SQUID磁束計の開発によりこの微弱な磁場の測定が可能になって以来、脳内電気現象解明に脳磁図が有望視されてきた。脳研究や脳の診断に関してX線CTやMRIなどが大きな威力を発揮しているが、これらの画像診断技術では脳の器質的な情報は得られるが、脳の機能的な変化は検出できない。これに対して、

脳磁図では脳の機能的情報が頭の外から非接触かつ非侵襲で得られる。現在、てんかん脳波やある種の誘発反応の電源局在推定に用いられ、脳磁図計測が臨床に応用されつつある。

一方、パルス磁場によって生体内に渦電流を誘起させ、これにより神経や筋を刺激する磁気刺激が、脳機能検査の新しい手法として、更には、脳機能の回復治療法として期待されている。

神経磁気刺激法は、体表面上にコイルを設置し、このコイルにパルス電流を流すことにより生体を貫く磁束を発生させ、磁束の時間的变化に伴って生体内に誘導される渦電流で神経を刺激しようというものである。磁気刺激法は電気刺激法に比べ、刺激時に痛みを伴わないこと、生体を傷つけずに非侵襲的であること、また比較的深部

の組織の刺激が可能であるなどの利点を持つ。

研究経過

パルス磁場による電磁誘導により、ヒトの脳を経頭蓋的に刺激する方法が1985年Barkerらにより報告された。すなわち、頭の外に配置した単一のコイルにパルス電流を流し、変動磁場により生じる渦電流により脳を刺激するものである。しかし、この方法では、脳の広範囲の部位が同時に刺激を受けることになり特定の部位を刺激することができない。

本研究者は、この問題を改善する磁気刺激法を提案した。すなわち、一對の逆直コイル対を構成することにより標的の皮質部分の渦電流密度を上昇させ、局所的に脳を刺激しようとするものである。逆直パルス磁場を誘起するために8字型空心コイルを作成した。この8字型コイルにコンデンサに蓄えた電荷をサイリスタスイッチにより8字型コイルに放電し、逆直パルス磁場対を誘起した。この8字型コイルを用いた局所的磁気刺激法により大脳皮質の刺激を行い、上肢及び下肢の筋に誘発される筋電図を記録した。

大脳皮質運動野の局所的磁気刺激を行い、左足の母指ならびに小指外転筋および左手の母指、小指ならびに左前腕の機能分布図を作成した。足の領野の刺激では、渦電流が前頭から後頭へ流れるときに最も低い刺激閾値で刺激可能であった。一方、手の領野の刺激では、足の領野の刺激とは逆に後頭から前頭へ向かう渦電流の場合、最も刺激され易かった。

また、大脳皮質の刺激と同様に末梢神経系の局所的磁気刺激を行った。すなわち、局所的磁気刺激法により脊髄反射の一種であるH反射を下肢の筋に誘発することを試みた。局所的磁気刺激法によりH反射を誘発する実験を行った。

さらに、本研究者は繰り返し周波数2～11Hzの連続磁気刺激装置を試作した。本研究者が試作した連続磁気刺激装置の仕様は以下の通りである。周波数2～11 Hz、パルス幅 150～250m sec のゲートパルスを制御回路が出力し、このゲートパルスによってキャパシタバンク（容量4700 mF × 5）に蓄えられた電荷が放電され、パルス磁場を発生させるものである。8字コイルは外径

85mm、巻数5の水冷却コイルである。

本研究者が開発した連続磁気刺激装置を用いて、8字コイルによる単発パルス刺激と同時に150 msのパルス幅で、2-10Hz、最大磁場0.25 Tの連続磁気刺激を正中神経に行う実験を行った。長潜時誘発反応は母指球筋の筋電図波形の変化により評価した。

単発パルス刺激時の運動誘発電位（Motor Evoked Potentials, MEPs）には潜時 25 - 28 msの反応と潜時332 msの長潜時反応が見られた。2Hz、0.25 Tの連続磁気刺激を正中神経に同時に行った。その結果、潜時332 msから潜時430 msへ長潜時反応の波形のピークがずれた。また、正中神経刺激を行った手と反対側の手からの反応は得られなかった。連続磁気刺激の周波数を2Hzから6Hzに変化させて同様の実験を行った結果、単発パルス刺激時に長潜時反応が290 msであったのに対し、2Hzで250 ms、6Hzで275 msに変化した。

一方、脳磁図計測による脳機能イメージングでは、多チャンネルSQUIDシステムが必要であるため、本研究者は先に、磁気シールドルームやデータ解析装置を一体化した7チャンネルSQUIDシステムの開発を行った。このシステムを用いて、睡眠中における脳磁図を脳波と同時に計測し、脳内電源について検討した。

まず、聴性脳幹反応(Auditory Evoked brainstem Response, ABR)の発生機構を明らかにすることを目的に、計算機シミュレーションにより、ABRの発生を神経軸索を伝わる興奮の伝導路に着目し、これがABR波形に与える影響について調べた。

本研究者はこれまで、不均一領域を含む頭部モデルや複数個の電流双極子による電源モデルに関して計算機シミュレーションを行い、それが脳磁図に及ぼす影響について明らかにしている。また、実際の電源はある程度の広がりをもっているものと考えられるため、広がりをもった電源が時間的かつ空間的に動いているときに生じる脳磁図及び脳波に関してシミュレーションを行った。その結果、脳磁図波形は、興奮の伝播速度が遅いものほど特徴的な台形状波形となり、速くなるほど先鋭なピークをもつ波形となった。以上の結果より、すなわち計測された脳磁図の波形、特に潜時などに関する解析から、時空間的に変化する電源

に関する新たな情報が得られる可能性が認められた。

研究成果

本研究では、ヒトの脳機能を非侵襲的に調べるため、2つの磁気的手法を導入して研究を行った。すなわち、SQUIDによる脳磁図計測と脳神経の磁気刺激である。

まず、8字コイルを用いた局所的磁気刺激法を考案し、これを用いてヒト大脳皮質運動野を選択的に刺激し、大脳皮質運動野の機能分布図を求め、脳機能の局在性について検討を行なった。その結果、皮質運動野機能分布図が、刺激電流の変化により大きく変化することを明らかにし、このような刺激電流のベクトルに依存した神経興奮特性の変化が、大脳皮質の機能的情報のみならず、解剖学的配列の情報をも反映するものであることを導いた。また、脊髄根の磁気刺激も行ない、磁気刺激により脊髄反射を実現し、磁気刺激が様々な神経系疾患の検査に応用可能であることを明らかにした。さらに、繰り返し磁気刺激が可能な連続磁気刺激装置を開発した。8字コイルによる単発パルス刺激を頸部に行い、0.25 Tの連続磁気刺激を正中神経に行う場合と行わない場合について、単母指外転筋 (Abductor Pollicis Brevis, APB) のMEPsを測定した結果、長潜時誘発反応の潜時が変化する現象を明らかにした。これらの結果は、脊髄か脳幹のレベルにおける多シナプスによる抑制が、連続磁気刺激によって増強された可能性を示唆していると考えられる。本研究より、局所的磁気刺激法および連続パルス磁気刺激を用いた神経機能診断法が新しい神経機能診断法として有用であることを明らかにできた。

さらに、脳機能イメージングに必要なSQUIDシステムを開発した。このシステムは、世界最高レベルの測定感度を持ち、測定対象に応じて検出コイルが容易に変更可能なシステムである。このシステムを用いて睡眠中の脳磁図を脳波と同時に計測し、脳波では検出できなかった電源を、睡眠4期に出現するデルタ波の電源のなかに見出した。さらに、非常に微弱な信号でこれまで解析対象とされなかった聴性誘発反応における中潜時成分、およびSQUID磁束計の測定限界レベルの磁場強度である聴性脳幹反応脳磁図の検出に成功した。高次機能

に関しては、聴覚および視覚誘発反応によって生じるP300、視覚の仮現運動知覚特性、短期記憶および認知に関連する脳磁図の計測と電源推定を行った。

今後の課題と発展

本研究では磁気刺激および脳磁図計測による非侵襲的脳機能診断の基礎的な研究において、当初の予定どおり研究計画が進み、これまでわからなかった新たな知見をいくつか明らかにした。ここで得られた結果をふまえ、磁気刺激においては連続パルス磁場による磁気刺激法の安全性の検討と神経機能の新しい診断法の開発、また脳磁図計測に関しては、脳内電源局在推定および脳内電流分布の三次元表示アルゴリズムの開発を進めることが重要である。

脳神経の磁気刺激および脳磁図計測によって、各種脳疾患の機序解明や早期発見を行ない、さらには脳と心のしくみの解明の糸口を見つけることが可能になれば、脳研究は一層の発展が期待される。

最後に、本研究の遂行にあたって日産科学振興財団のご援助を頂いたことに対し感謝の意を表する。

発表論文リスト

1. "Focal and Vectorial Magnetic Stimulation of the Human Brain", S. Ueno, in Biomagnetic Stimulation (S. Ueno, Editor), Plenum Press, New York and London, 1994
2. "Measurement of Auditory Evoked Brain Responses Elicited by Ipsilateral and Contralateral Ear Stimulation with a High-sensitivity Squid System", T. Yoshiura, K. Iramina, S. Ueno, K. Masuda, IEEE Transaction on Magnetics, Vol.30, No.6, PP. 4710-4712, 1994
3. "Source Localization of the Auditory Evoked Magnetic Fields during Waking and Sleep Stages", K. Iramina, S. Ueno, IEEE Transaction on Magnetics, Vol.30, No.6, pp.4716-4718, 1994
4. "Long Latency Motor Evoked Responses to Magnetic Stimulation of the Spinal Roots in the Human Neck", A. Kyura, T. Matsuda, S. Ueno, A. Hyodo, M. Fujiki, IEEE Transaction on Magnetics, Vol.30, No.6, pp. 4719-4721, 1994
5. "Early Embryonic Development of Frogs

- under Intense Magnetic Fields up to 8 T", S. Ueno, M. Iwasaka, K. Shiokawa, *Journal of Applied Physics*, Vol. 75, No. 10, pp. 7165-7167, 1994
6. "Influence of Spreading Neuronal Electric Sources on Spatio-Temporal Neuromagnetic Fields", K. Iramina, S. Ueno, K. Ueno, *Journal of Applied Physics*, Vol. 75, No. 10, pp. 7168-7170, 1994
 7. "Properties of Diamagnetic Fluid in High Gradient Magnetic Fields", S. Ueno, M. Iwasaka, *Journal of Applied Physics*, Vol. 75, No. 10, pp. 7177-7179, 1994
 8. "On the Ambiguity in Inverse Problems Using a Sampled Pattern Matching Method", S. Ueno, M. Iwahashi, 1993, *IEEE Trans. on Magnetics*, Vol. MAG-29, No.6, pp. 3349-3351, 1993
 9. "Effects of Magnetic Fields on Fibrin Polymerization and Fibrinolysis", S. Ueno, M. Iwasaka, H. Tsuda, *IEEE Trans. on Magnetics*, Vol. MAG-29, No.6, pp. 3252-3354, 1993
 10. "Biomagnetic Measurements and Stimulation for Imaging and Estimation of the Functional Organisation of the Human Brain", S. Ueno, K. Iramina, *IEEE Trans. on Magnetics*, Vol. MAG-29, No.6, pp. 3309-3314, 1993
 11. "Measurement of the Magnetoencephalogram and Source Model in the Brain", S. Ueno, K. Iramina, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol. 5 No.3, pp. 236-243, 1993
 12. "Vectorial Magnetic Stimulation of the Human Brain", S. Ueno, T. Matsuda, *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (Martin Blank, Ed.), San Francisco Press, pp. 733-734, 1993
 13. "Experimental and Analytical Studies on Membrane Excitation of Nerve Axons by Trapezoidal Magnetic Field Exposure", S. Ueno, O. Hiwaki, *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (Martin Blank, Ed.), San Francisco Press, pp. 747-748, 1993
 14. "Magnetic Stimulation of the Human Brain", S. Ueno, T. Matsuda, *Biological Effects and Safety Aspects of Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy* (R. L. Magin, R. P. Liburdy, B. Persson Eds.) *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 649, pp. 366-368, 1992
 15. "Safety Problems of dB/dt Associated with Echo Planar Imaging", S. Ueno, O. Hiwaki, T. Matsuda, H. Yamagata, S. Kuhara, Y. Seo, K. Sato, T. Tanoue, *Biological Effects and Safety Aspects of Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy* (R. L. Magin, R. P. Liburdy, B. Persson Eds.) *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 649, pp. 369-371, 1992
 16. "Estimation of Functional Organization of the Neural Fibers in the Human Brain by Magnetic Brain Stimulation", T. Matsuda, S. Ueno, *Nonlinear Phenomena in Electromagnetic Fields* (T. Furuhashi, Y. Uchikawa Eds.) Elsevier, Amsterdam, pp. 93-96, 1992